

# Антибиотик-ассоциированная диарея на фоне терапии COVID-19



*Плотникова Е.Ю.*

*Кемеровский государственный  
медицинский университет*

# Антибиотик-ассоциированная диарея

## Определение

- ВОЗ определяет ААД как **3** или более эпизодов жидкого стула в течение **2** или более последовательных дней, развивающихся на фоне начавшейся антибактериальной терапии и вплоть до **4**-недельного срока после отмены антибиотиков

Развитие ААД при парентерально вводимых АБ  
было сопоставимо с оральными формами АБ  
препаратов

# Классификация ААД

## ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ААД

Наиболее вероятным патогенетическим механизмом возникновения идиопатической ААД считается нарушение состава кишечной микрофлоры в результате приема антибактериальных препаратов (цефалоспоринов 9-43%; клиндамицина 20-30%; амоксицилина/клавуланата 2371%; др.пенициллинов широкого спектра 11%; макролидов 8-16%).



## ИНФЕКЦИОННАЯ ААД

Обусловлена микроорганизмом  
➤ **Clostridium difficile** в 15-30% случаев.

Также к триггерам ААД относят:

- **Staphylococcus aureus**,
- **Klebsiella oxytoca**,
- **Clostridium perfringens** тип А,
- **Proteus**,
- **Candida**.



# Клинические формы антибиотик- ассоциированной диареи

- Псевдомембранозный колит
- Сегментарный геморрагический колит
- Субклиническая форма «mild illness» – умеренное недомогание – комплекс симптомов легкой диареи

**Возможность прогрессирования заболевания вплоть до шока даже при относительно доброкачественном течении на протяжении предшествующих нескольких недель требует внимательного отношения к изменению показателей периферической крови.**

1. Сурков А.Н., *Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей, Вопросы современной педиатрии, 2011*
2. Gustafsson A., Berstad A., Lund-Tonnesen S., Midtvedt T., Norin E. *The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. / Scand J Gastroenterol. – 1999. – 34: 580-6.*

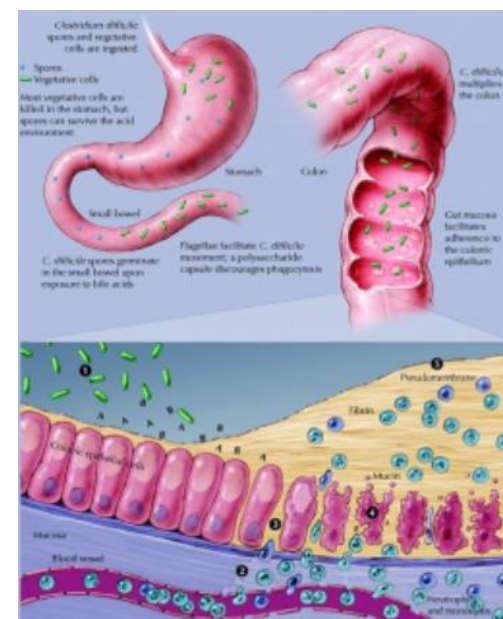
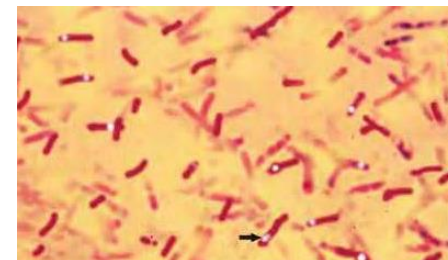
# Классификация псевдомембранозного колита

- **C. difficile-ассоциированная диарея.**
- **Псевдомембранозный C. difficile-ассоциированный колит.**
- **Хронический «тлеющий» C. difficile-ассоциированный колит.**
- **Фульминантный/токсический C. difficile-ассоциированный колит.**

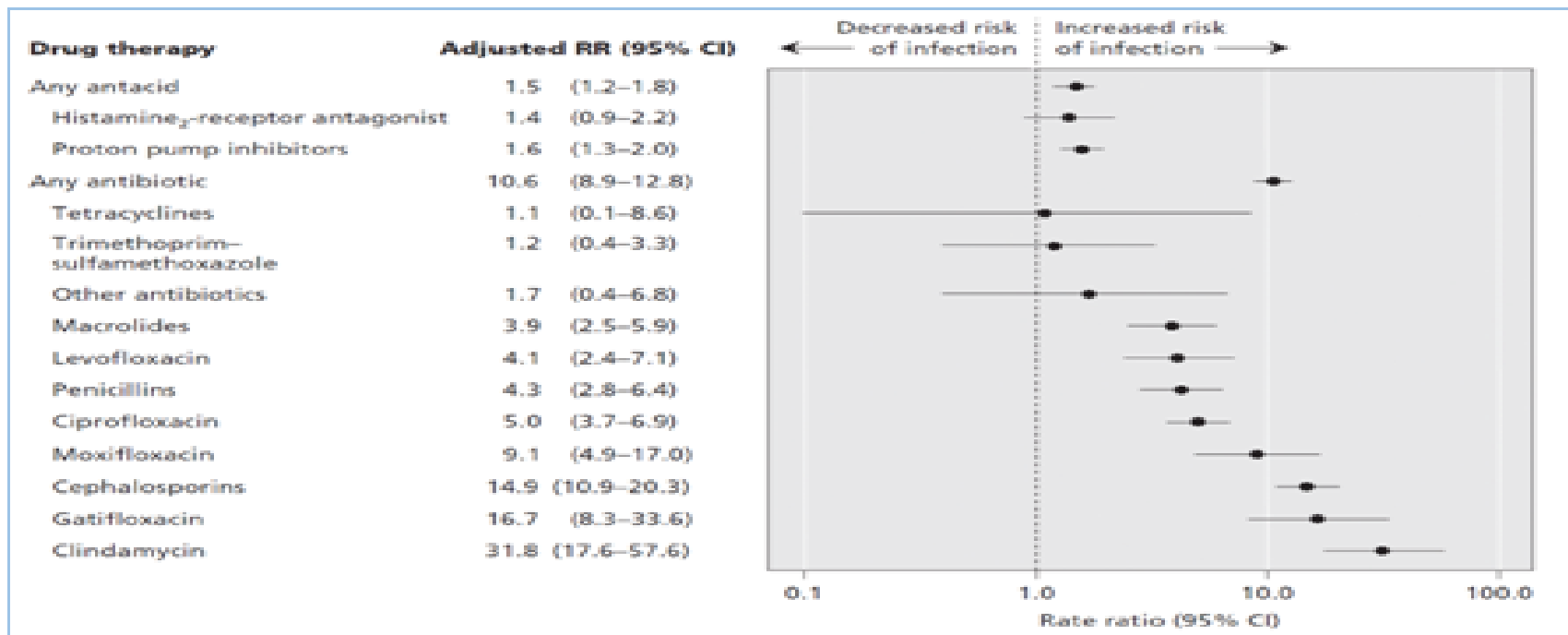


# «Трудная» клостридия

- Бактерия *Clostridium difficile* впервые была описана Холлом и О'Толем (Hall and O'Toole) в 1935 году, ее назвали «difficile» (по-латыни — трудный, неговорчивый) из-за большой сложности его культивирования.
- После открытия пенициллина описывалась «кровавую диарею», но как причину псевдомембранозного колита «трудную» клостридию стали воспринимать только после работ Джона Бартлетта в 1978 году.
- *Clostridium difficile* является грамположительной спорообразующей крупной палочкой. Споры бактерии очень устойчивы во внешней среде и способствуют ее распространению.
- Близкие родственники этой бактерии:
  - *C. botulinum*, возбудитель ботулизма
  - *C. perfringens*, возбудитель газовой гангрены
  - *C. tetani*, возбудитель «болезни босых стоп», или столбняка.



# Риск развития *C. difficile* ассоциированной диареи зависимости от класса АБ препарата



**Клиндамицин и Цефалоспорины III поколения – антибиотики с высокой степенью риска развития *C. difficile* ассоциированной диареи в течение 45 суток после их назначения**

# **Условия, необходимыми для развития *Cd*-колита**

- **наличие источника инфицирования**
- **оральный прием антибиотиков или других групп препаратов, способных вызвать нарушение микробиоценоза кишечника**
- **колонизация слизистой толстой кишки КД и выработка экзотоксинов**
- **индивидуальные факторы риска:**
  - ❖ **возраст**
  - ❖ **предшествующие заболевания и госпитализации**
  - ❖ **длительность заболевания**



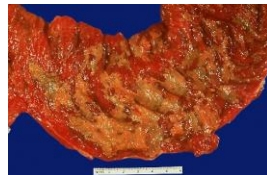
# **Факторы риска развития колита, обусловленного *C.d.***

- **Возраст младше 2 лет или старше 65 лет**
- **Почечная недостаточность**
- **Хронические обструктивные заболевания легких**
- **Злокачественные новообразования**
- **Прием блокаторов H<sub>2</sub> гистаминовых рецепторов и ИПП**
- **Поступление больных из других стационаров**
- **Пребывание больного в отделении интенсивной терапии**

# *Clostridium difficile*

## ассоциированная диарея

- Это тяжелая форма ААД, вызванная бактериями *C.difficile*
- Ведущими факторами патогенности КД являются токсические субстанции, вырабатываемые КД: токсин А (ТА) и токсин В (ТВ), которые *in vivo* проявляют синергизм действия. ТА — это мощный энтеротоксин с цитотоксической активностью, вызывающий нарушение барьерной функции слизистой кишечника за счет повреждения эпителиоцитов и активацию секреции жидкости в просвет кишечника. ТВ — в 1000 раз более мощный цитотоксин, чем ТА, вызывает системные поражения.
- В 10-20% случаев ААД приводит к развитию *Clostridium difficile* ассоциированной диареи
- В 1/3 случаев псевдомембранозный колит приводит к летальному исходу



# *Clostridium difficile*

- *C difficile* колонизирует у здоровых взрослых людей в 3%.
- Однако, у госпитализированных пациентов эта цифра возрастает до 15-35%.
- Нормальная флора желудочно-кишечного тракта ингибирует рост *C difficile* и выработку токсинов.
- В США *C difficile* ежегодно убивает от 15 000 до 30 000 человек, расходы на госпитализацию превышают 4,8 млрд. долл. США.
- ПМК развивается у амбулаторных больных при получении оральных антибиотиков с частотой один-три случая на 100 тыс. больных, а среди госпитализированных частота развития ПМК составляет один на 100 (в зависимости от профиля стационара).

1. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 549–57.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334–39.
3. Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterology* 1981; 81: 5–9.
4. Borriello SP, Barclay FE. An in-vitro model of colonisation resistance to *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol* 1986; 21: 299–309.
5. Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonisation of the gut. *Ann Med* 1990; 22: 61–67.

# Клиническая картина

## Острый кластридиальный энтероколит

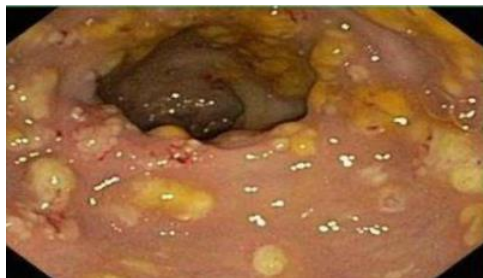
- Обычно протекает без лихорадки и интоксикации
- Возможно появление болей в животе, но чаще болезненность выявляется только при пальпации
- Умеренное учащение дефекации (3-10 раз/сутки), без выраженного водно-электролитного нарушения
- Стул только у 10-15% может быть с примесью крови, в отдельных случаях-обильная водянистая диарея, как при холере.
- Типичный признак-длительность диарейного синдрома до 8-10 недель с резистентностью к проводимой терапии.

## Псевдомембранозный кластридиальный колит

- Заболевание начинается остро (на 4-10 сутки), с подъема температуры до 39,5 С и более, срыгиваний или повторной рвоты, схваткообразных болей спастического характера в животе и диарейного синдрома.
- Стул обильный, жидкий, водянистый, с примесью слизи и нередко крови, обрывками фибриновых наложений.
- Нарастают симптомы интоксикации, снижается масса тела.
- Кожные покровы бледно-серые, обозначается сеть застойных вен на коже живота.
- При пальпации – спазм и болезненность кишечника.

# Осложнения псевдомембранозного колита

- **Гипокалиемия.**
- **Экзикоз (обезвоживание).**
- **Токсический мегаколон.** Или токсическая дилатация толстой кишки. четко выявляется при рентгенографии брюшной полости (увеличение диаметра толстой кишки более 6 см).
- **Перфорация толстой кишки.** Боли в животе значительно усиливаются, возникает рефлекторное повышение тонуса брюшного пресса, больной боится пошевелиться, развивается перитонит, это неотложное хирургическое состояние.
- **Полиорганная недостаточность** — может привести к гибели пациента



Те самые желтые бляшки, которые видит эндоскопист, на рентгенограмме с контрастом (бариевая клизма) определяются как дефект наполнения. Как будто кишечную трубку снаружи промяли подушечкой пальца

# МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИИ *C difficile*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ

- Развитие диарейного синдрома на фоне АБ-терапии или через 4-8 недель после;
- Повторные или длительные курсы АБ;
- Госпитализм;
- ПМК в анамнезе.

## КЛИНИЧЕСКИЕ

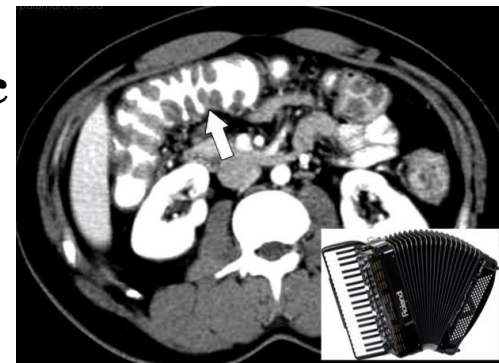
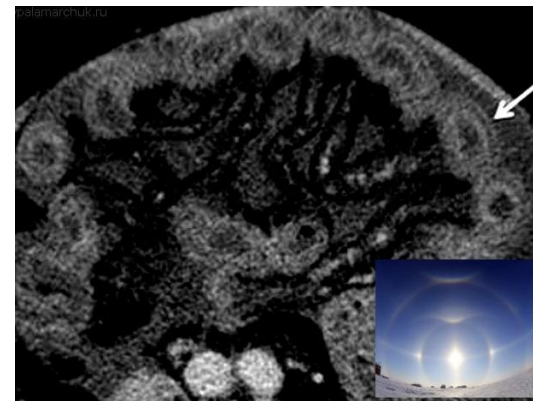
- Развитие водянистой или инвазивной диареи в сочетании с лихорадкой, интоксикацией в зависимости от формы КД.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ

- ИФА, иммунохроматографический метод, РЛА – с целью определения токсина А и/или В;
- ПЦР фекалий – вспомогательное значение;
- Бактериологическое исследование.

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ

- Эндоскопическое исследование толстой кишки;
- Морфология биоптатов;
- КТ органов брюшной полости.



# Лечение *C. difficile* ПМК

- Симптоматическое лечение предполагает устранение симптомов интоксикации, восстановление водного баланса, электролитного и белкового обмена.
- **Препараты против диареи не используются, поскольку могут вызвать серьезные побочные эффекты!**
- Учитывая неблагоприятное воздействие *C. difficile* и других возбудителей на функцию нормальной флоры желудочно-кишечного тракта, наблюдается значительный интерес к использованию **пробиотиков** для предотвращения ПМК (за исключением больных с центральным венозным доступом в палатах интенсивной терапии)
- Безлтоксумаб — первые в истории моноклональные антитела против *C. difficile* инфекции.
- Фекальная трансплантация.
- У больных с фульминантным течением ПМК базисная терапия часто оказывается малоэффективной, поэтому в таких случаях проводят хирургическое лечение. Абсолютным показанием к хирургическому лечению (колэктомия с илеостомой) является наличие признаков перитонита.

# **Энтероколосептики, применяемые для лечения *C. difficile* ПМК**

- Ванкомицин в дозе по 500 мг х 4 раза в день, проведенные исследования показывают, что дозы 125 мг четыре раза в день бывает вполне достаточно для купирования воспаления
- Рифаксимин 200-400 мг внутрь 3 раза в сутки
- Фидаксомицин 200 мг (одна таблетка) 2 раза в день (каждые 12 часов) или 100 мг и вводится в/в капельно в течение 30-60 мин., далее по 50 мг через каждые 12 ч.
- Метронидазол – альтернатива терапии при *C. difficile* ассоциированной диарее легкой и средней степени тяжести – назначается в дозе 250–500 мг три-четыре раза в сутки.

**Курс лечения составляет 10 дней. Если невозможен оральный прием препаратов, их вводят через назогастральный зонд. Внутривенное введение препаратов менее эффективно.**

1. John M. *Clostridium difficile* Infections: Diagnosis, Treatment, and Prevention Issued: December 19, 2011.

2. Nelson R.L., Kelsey P., Leeman H., Meardon N., Patel H., Paul K., Rees R., Taylor B., Wood E., Malakun R. / *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Sep. 7; 9:CD004610.



# Специфические рекомендации для различных показаний основанные на уровнях доказательности

Заболевания	Уровень доказательности	
	У взрослых	У детей
Профилактика колоректального рака	2-3	
<b>Лечение и профилактика диареи</b>		
<b>Лечение острой диареи</b>	2-3	1-3
<b>Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи</b>	1	1
<b>Профилактика диареи, вызванной Clostridium difficile</b>	2-3	1-2
<b>Профилактика внутрибольничной диареи</b>		1-2
Профилактика и лечение диареи путешественников	2	2
Профилактика радиационной диареи	2-3	
Острый гастроэнтерит		1-3
Эрадикация Helicobacter pylori	2	2
Профилактика и лечение печеночной энцефалопатии	1-2	
Неалкогольная жировая болезнь печени	2-3	
Неалкогольный стеатогепатит	2-3	
Дислипидемия	2-3	
Профилактика и лечение атопических заболеваний у детей		1-3
Воспалительные заболевания кишечника	2-3	2
Поучит	2	
Синдром раздраженного кишечника	2-3	3
Кишечные колики		1
Нарушение всасываемости лактозы	1	1
Некротический энтероколит	3	
Профилактика системных инфекций	3	2
Функциональный запор	3	
Дивертикулярная болезнь	2-3	
Послеоперационный сепсис	1	
Повреждения тонкой кишки, вызванные НПВП	3	
Инфекции у детей, посещающих детские сады		1-2
Функциональные гастроэнтерологические расстройства, связанные с абдоминальной болью		1-3

# Показания к назначению пробиотиков в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах



ВЗРОСЛЫЕ			
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*

Профилактика <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи (или профилактика рецидива)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 и <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 <sup>10</sup> КОЕ ежедневно 4–10 × 10 <sup>10</sup> КОЕ ежедневно	2
	Йогурт с <i>Lactobacillus casei</i> DN114 и <i>L. bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 <sup>7</sup> –10 <sup>8</sup> КОЕ дважды в день	2
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 <sup>9</sup> КОЕ/капсула 250 мг дважды в день	3
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 <sup>9</sup> КОЕ один раз в день	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (штаммы Cultech)	2 × 10 <sup>10</sup> КОЕ, один раз в день	3
	Олигофруктоза	4 г, три раза в день	3

## Пробиотики и пребиотики

Февраль 2017



A Resource Sensitive Solution

- **Об эффективности лечения свидетельствует прекращение лихорадки в течение 24 ч, а диареи в течение 4–5 дней.**
- **В более тяжелых случаях необходимо повторять обзорную рентгенографию органов брюшной полости с целью исключения токсического мегаколона.**
- **Повторное появление симптомов через 3–21 дней после прекращения лечения метронидазолом или ванкомицином предполагает рецидив болезни.**
- **Пациенты, у которых в анамнезе была CDI, должны знать, что они имеют высокий риск рецидива заболевания.**

# **Факторы риска развития рецидивирующего течения ПМК**

- **Наличие в анамнезе предшествующих эпизодов диарей, обусловленных *C difficile***
- **Заболевания, обусловленные 1 или 2 типом штамма *C difficile***
- **Длительные курсы антибиотикотерапии в анамнезе при лечении других инфекционных заболеваний**
- **Женский пол**
- **Начало заболевания весной**

# **Профилактика псевдомембранозного колита**

- **чаще мыть руки и соблюдать правила личной гигиены**
- **рационально назначать антибиотики — строго с соблюдением всех указаний**
- **изолировать пациентов с инфекцией *C. Diff.* в отдельные палаты, соблюдать меры санитарного режима**
- **тщательно обрабатывать все поверхности хлорсодержащими или другими дезинфицирующими средствами, активными против спор *C. Diff.***
- **сокращать сроки госпитализации пациентов старше 65 лет**

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ**

